ACADEMIE DE PARIS — UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE — NECKER - ENFANTS-MALADES

ANNÉE 1972 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Stella FANOUX, née HADJIGEORGIOU
Née le 19 février 1938, à Athènes (Grèce)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE

✳

SON UTILISATION PAR VOIE INTRA-VEINEUSE POUR DES ANESTHESIES SUPERIEURES A UNE HEURE

Président : M. FREZAL, Professeur

PARIS — 1972

ACADEMIE DE PARIS — UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE — NECKER - ENFANTS-MALADES

ANNÉE 1972 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Stella FANOUX, née HADJIGEORGIOU
Née le 19 février 1938, à Athènes (Grèce)

Présentée et soutenue publiquement le 197

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE

✳

SON UTILISATION PAR VOIE INTRA-VEINEUSE POUR DES ANESTHESIES SUPERIEURES A UNE HEURE

Président : M. FREZAL, Professeur

PARIS — 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie cette thèse à la mémoire de mes deux Grands-Mères :

- Marigo KALLA

- Stella HADJIGEORGIOU

A MON MARI

Avec tout mon Amour.

Merci pour sa patience et pour sa compréhension.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543517_0038

A MON MARI

Avec tout mon Amour.

Merci pour sa patience et pour sa compréhension.

A MA MERE

Qui a encouragé mon départ

A MON PERE

Qui m'a donné le sens du discernement et de la responsabilité.

Qu'il trouvent ici le témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

Je leurs promets de rester toujours digne de leur confiance.

A MON FRERE

Avec mon affection la plus profonde.

A MON ONCLE Panagiotis KALLAS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FREZAL

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. CARA

Qui nous a accueilli dans son service, confié ce travail et dirigé dans sa réalisation.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de toute notre admiration.

A MONSIEUR LE DOCTEUR POISVERT

Qu'il trouve ici nos plus vifs
remerciements pour ses précieux conseils.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEBRAS

Qui nous a aidé dans la réalisation de ce
travail, et qui quotidiennement parfait à
notre formation d'anesthésiste.
Qu'il trouve ici l'expression de notre
reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

Qui nous a honoré de son confiance et permis de réaliser ce travail sur les malades de son service.

A MES MAITRES DE FACULTE

A toute l'équipe du département d'Anesthésiologie du Groupe Hospitalier NECKER-ENFANTS MALADES.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DELMAS

Qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde reconnaissance.

P L A N

I Historique

II Introduction

III Etude Pharmacologique

A - Rappel Chimique

B - Métabolisme

C - Propriétés Physiques

D - Toxicologie

E - Pharmacodynamie

1 - Action sur le Système nerveux central

2 - Action sur le système cardio-vasculaire

3 - Action sur la ventilation

4 - Activité anti-spasmodique sur la fibre musculaire lisse

5 - Action photo-sensibilisatrice éventuelle.

IV De l'expérimentation Animale à l'essai clinique :

- Protocole expérimental :

A - Période per-opératoire

B - Période post-opératoire immédiate

C - Période post-opératoire secondaire

D - Période post-opératoire tardive

V CONCLUSIONS

VI BIBLIOGRAPHIE

I - HISTORIQUE -

Depuis quelques années, les anesthésistes emploient des psycholeptiques dans les narcoses combinées, désirant appliquer les effets pharmacologiques de ces produits à l'amélioration de l'anesthésie.

Leurs effets tranquillisants, protecteurs neuro-végétatifs et parfois hypnotiques, bien connus des psychiatres, sont importants pour les interventions chirurgicales.

La liste des neuroleptiques utilisés s'allonge tous les jours.

Si en prénédication, par voie intra-musculaire, on leur demande surtout un effet anxiolytique, l'action per-opératoire, intra-veineuse doit être plus étendue.

Apporter un confort supplémentaire au malade lors de son réveil d'une part et une diminution de la toxicité, associée à une amélioration du sommeil chirurgical durant l'intervention d'autre part, sont des propriétés plus difficiles à obtenir.

II - INTRODUCTION -

Le 4306 CB ou Tranxène ou clorazepate di-potassique est une molécule de synthèse appartenant à la famille de la Benzodiazepine. Il est donc classé, d'après la classification des médicaments psychotropes de Delay, parmi les neuroleptiques mineurs ou tranquillisants.

Les propriétés, mises en évidence chez l'animal, correspondent à ce que recherche l'anesthésiologiste en pre- en per, et en post-opératoire : à savoir :

1 - une diminution du tonus musculaire et de la contractibilité de la musculature squelettique.
2 - Une importante action anticonvulsivante
3 - une diminution de la curiosité
4 - un désintérêt du milieu ambiant
5 - une diminution de l'agressivité
6 - une potentialisation de la narcose au pentothal
7 - Peu d'effet sur le système cardio-vasculaire
8 - Absence d'effet histaminique
atropinique et
ganglioplégique
9 - Aucune action sur la diurèse.

De nombreuses études cliniques et pharmacologiques ont été publiées. Son emploi le plus connu et plus prolongé a été la neuro-psychiatrie. Ensuite des études sur son utilité en pre narcose en complément d'une anesthésie locale légère et lors d'une anesthésie générale de courte durée.

Il s'est avéré que le clorazépate dipotassique trouve une excellente place en anesthésie de longue durée.

Les propriétés physiologiques majeures de cette nouvelle molécule sont :

1 - Propriété anxiolytique

2 - Propriété potentialisatrice des narcotiques et analgésiques

3 - Propriété myorelaxante

Par conséquent, les indications majeures en anesthésie sont :

a - D'une part les malades atteints de maladies psychosomatiques reconnues

b - D'autre part les cardiaques, car le 4306 CB encalmant l'anxiété que l'on retrouve étroitement inbriquée à de multiples tableaux cliniques, permet de retrouver l'harmonie et l'équilibre et confère une admirable stabilité cardio-vasculaire per-opératoire.

III - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Le 4306 CB ou clorazepate dipotassique ou tranxène injectable est un nouvel agent de synthèse à visée psychosomatique, issu de la famille des Benzodiazépines, c'est un dérivé chimique proche parent de la chlorédiazépoxide spécialisée sous le non de LIBRIUM.

A Rappel Chimique :

L'étude chimique de la Benzodiazépine fut amorcée en I933 à Cracovie en Pologne par STERNBACH qui en I957 seulement aboutit à la synthèse de la Chlorédiazépoxide au New-Jersey (U.S.A.).

Une nouvelle classe de médicaments à visée psychosomatique était née : les Benzodiazépine dont les caractéristiques physiologiques sont importantes pour l'anesthésiologie.

B Métabolisme :

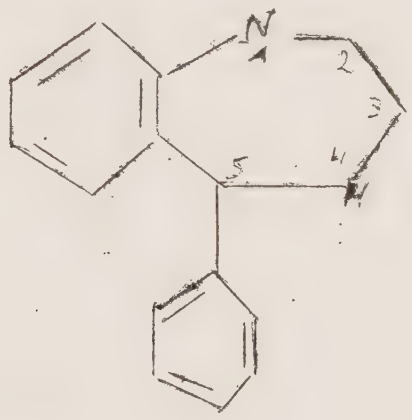
L'étude du métabolisme du TRANXENE dans l'organisme a été réalisée chez l'homme après administration par voie orale d'une dose unique de 30 mg.

La présence dans sa formule de groupements hydrophilles rend le tranxène soluble dans le milieu gastrique. Une fraction est absorbée telle quelle, tandis qu'une notable partie est transformée en N-desméthyl diazepan, principale forme d'absorption digestive.

Dans l'organisne, le N-desméthyl diazepan est transformé en oxazépan. Il en est de même pour la plus grande partie du clorazépate absorbé..

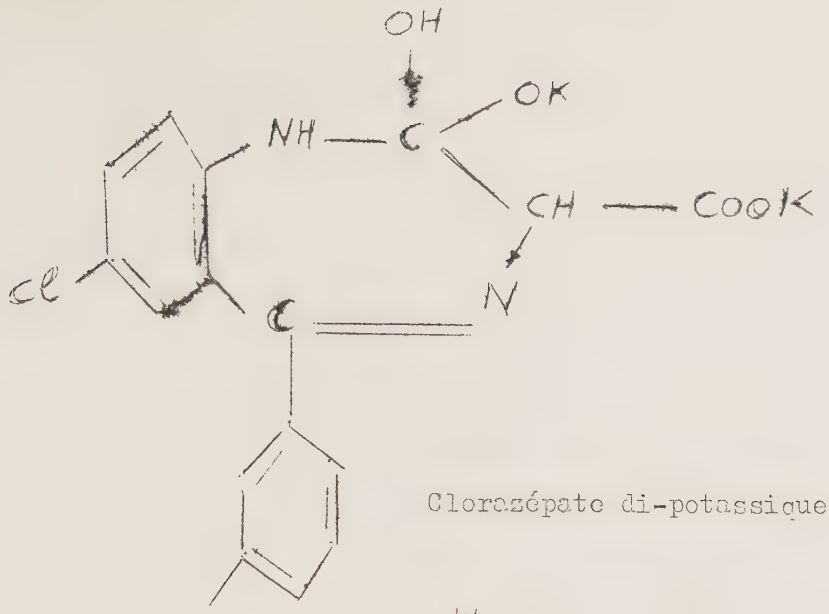
Dans l'urine, on trouve de petites quantités de clorazepate, mais la principale forme d'élimination est représentée par la combinaison glycurono-conjuguée de l'oxazépan.

Formule générale des Benzodiazépines est :

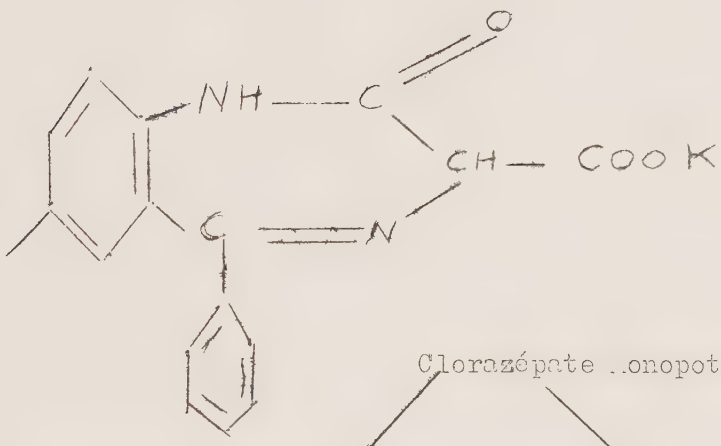


La structure chimique de ces corps est caractérisée par l'association d'un noyau aromatique et d'un cycle heptagonal diazoté phénylé en 5.

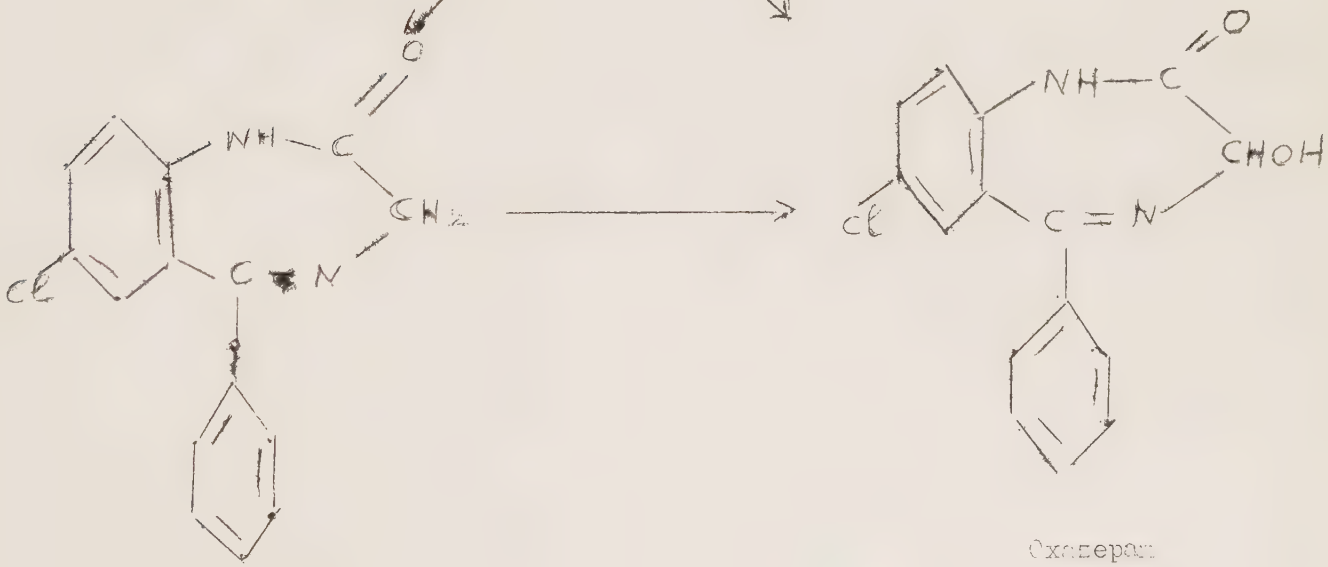
Des recherches faites par les Laboratoires CLIN-BYLA ont aboutit à la mise au point d'un anxiolytique pur le 4306 CB ou Tranxène dont voici la formule :



Clorazépate di-potassique



Clorazépate monopotassique



N Desméthyl diazepam

Oxazepam

C Propriétés Physiques :

Il s'agit d'une préparation destinée à la voie parentérale. Elle se présente sous forme :

- d'un flacon de poudre
- d'une ampoule de solvant

correspondant à la formule suivante :

. flacon ponctionnable :

- clorazepate dipotassique pour préparation injectable....

. flacon de solvant :

- potassium phosphate diacide ....
- potassium phosphate monoacide ..
- eau pour préparation injectable q s p...

La solution obtenue en dissolvant le contenu du flacon ponctionnable dans l'ampoule de solvant présente un ph voisin de 7.

D TOxicologie :

1 - L'intoxication aiguë de Souris et de Rats :

Elle a été réalisée à l'aide du TRANXENE, administré par différentes voies :

Les DL 50 ont été calculées par la méthode de MILLER et TAINTER :

Souris	Voie orale DL 50 = 700 mg par Kg de poids. Voie intra-peritonéale DL 50 = 290 mg par Kg de poids
Rat	Voie orale : DL 50 Supérieure à 1 g par kg de poids

2 - L'intoxication à long terme a été réalisée par voie orale chez le Rat et chez le chien et par voie sous cutanée chez le lapin.
Les posologies quotidiennes se sont établies de I0 à 50 mg par Kg de poids.
Les expériences ont duré au moins trois mois dans chaque espèce.

Aucune modification des critères pondéraux hématologiques, anatomo et histopathologiques, aucune variation des différentes constantes biologiques imputable au traitement n'a pu être mise en évidence pour les doses faibles (I0 à I2,5 mg/kg/par jour).

Par contre, les fortes doses (24 mg/kg/jour chez le chien, 50 mg/kg /jour chez le Rat et le Lapin) semblent correspondre, pour une durée de traitement de trois mois, aux posologies maximales tolérées :
en particulier chez le chien où les réactions physiologiques au niveau hépatique signalent qu'un seuil critique a été atteint.

La posologie moyenne chez l'homme étant de 20 mg, soit environ de 0,3 mg par Kg de poids, une dose de 30 à 40 fois supérieure est parfaitement tolérée chez l'animal.

3 - Action sur la gestation et morphologie foetale :

L'action sur la gestation sur la morphologie foetale et sur le développement post natal a été étudié sur trois espèces :

- La Souris
- La Ratte
- La Lapine

L'expérimentation a été réalisée selon un schéma classique : La moitié des femelles gestantes subit la veille de la mise bas normale, une césarienne, permettant de dénombrer et d'examiner les foetus à 24 h. du terme.

L'autre moitié des femelles gestantes met bas normalement, les jeunes étant observés jusqu'à la puberté. Cette dernière phase n'est pas réalisée chez la lapine.

- 61 Souris traitées par voie orale ont donné 495 foetus ou jeunes
- 75 Rattes traitées par voie orale ont donné 732 foetus ou jeunes
- 13 Lapines traitées par voie sous cutanée ont donné 85 foetus

Cette étude a démontré l'absence totale d'effet teratogène du TRANXENE.

4 - Tolérance locale :

Elle a été étudiée par voie sous-cutanée et intra-musculaire chez le Rat et par voie intra-veineuse chez le Lapin.

- Chez le Rat, par les deux voies expérimentées, la résorption a été totale et la tolérance excellente;

- Chez le Lapin, la solution n'a pas provoqué des lésions importantes (petits foyers granulomateux dans 1 cas sur 5).

E - Pharmacodynamie

L'étude bio-mathématique des protocoles et des résultats expérimentaux, associée à l'utilisation d'animaux très homogènes (spécific Pathogen Free) entretenus en locaux standarisés (air conditionné, ambiance contrôlée), a permis d'éviter nombre d'écueils et de dégager plus nettement ses propriétés fondamentales et spécifiques.

La forme injectable de 50 mg en flacons ponctionnables a été utilisée.

Le composé 4306 CB a été expérimenté à l'aide d'une série de tests qui ont permis de mettre en évidence son action narcotique sur le système nerveux central, comme relaxant de la fibre musculaire lisse et striée, comme anticonvulsivant, anxiolytique et antagoniste vis-à-vis des excitants psychomoteurs.

1 - Action sur le Système nerveux central

a - Action sur le test de traction (souris)

Ce test, consiste à voir si les souris traitées auxquelles on fait saisir par les pattes antérieures une tringle mince disposée horizontalement sont capables d'exécuter un rétablissement sur cette tringle en trente secondes ou si elles sont dans l'incapacité de réaliser ce mouvement de se laisser tomber.

Ce test simple permet de mettre en évidence l'atonie musculaire sur des animaux qui d'autre part sont tout à fait capables de se déplacer sur une surface plane horizontale.

Les résultats sont groupés dans le tableau ci-dessous qui donne l'activité maximale en p. I00 par rapport aux animaux témoins et l'activité moyenne calculée pendant les sept heures qui suivent les traitements.

Dose de 4003 CB Injectée	Nombre d'animaux atoniques en p. I00			
	Voie intra péritonéale		voie sous-cutanée	
	Effet maximal	moyenne	Effet maximal	Moyenne
40 mg/kg...	I00	I00	I00	97
20 mg/Kg ..	I00	87	90	90
I0 mg/Kg ..	40	I0	I00	7I
5 mg/kg ..	20	0	70	53

b - Action sur le test d'équilibration :

Ce test très classique décrit par DUNHAM et MIYA est très largement employé et permet de chiffrer l'incoordination motrice entrainée par l'administration de nombreuses drogues actives sur le système nerveux central, et en particulier par les neuroleptiques et les tranquillisants.

Ce test consiste à voir si les souris placées sur une tige horizontale de 30 mm de diamètre non glissante, animée d'un mouvement de rotation autour de son axe de I0 tours par minute, sont capables de s'y maintenir pendant une minute.

Les souris normales y restent pendant plus de I5 minutes, ce qui dépasse largement les conditions de l'expérience.

Les résultats obtenus sur des lots de I0 ou 20 souris à des doses échelonnées de 5 mg/kg à 40 mg/kg sont groupés dans le tableau suivant :

Dose de 4306 CB Injectée	Nombre d'animaux déséquilibrés en p. I00			
	Voie intra-péritonéale		Voie sous-cutanée	
	Effet maximal	Moyenne	Effet maximal	Moyenne
40 mg/kg ...	I00	98	I00	97
20 mg/kg ...	I00	79	I00	90
I0 mg/kg ...	70	36	90	60
5 mg/kg ...	40	26	40	37

On remarque que la déséquilibration est observée sur tous les animaux à la dose de 20 mg/kg par voie intra-péritonéale et sous cutanée.
La durée d'action moyenne est proportionnelle à la dose.

c - Activité anticonvulsivante

L'activité anticonvulsivante du 4306 CB a été étudiée sur les crises convulsives induites par une substance chimique (Pentetrazol) et aussi sur l'électrochoc.

d - Action sur le test d'exploration de la planche à trous (étudiée par Boissier chez la souris).

Ce test traduit non pas l'intéressement et la curiosité mais surtout un certain état d'anxiété qui pousserait les animaux à explorer cet environnement inconnu. Ce test a montré que le 4306 CB est doué de puissantes propriétés inhibitrices ce qui peut être interprété comme un effet anxiolytique.

e - Action sur l'épreuve de la motricité spontanée

La dépression exercée par le 4306 CB est relativement modérée tant chez la souris que chez le rat.

f - Action d'antagonisme vis-à-vis de produits excitants :

Comme la mescaline, la rétaline, la benzédrine l'effet du 4306 CB est dans l'ensemble modérée chez le rat et chez la souris.

g - Crise morphinique :

L'action antagoniste du 4306 CB par rapport à la morphine a été étudiée chez le chat.
On remarque une action antagoniste certaine. L'effet n'étant d'ailleurs pas proportionnel à la dose de 4306 CB administrée.

h - Activité antistrychnine :

La strychnine augmente considérablement les reflexes d'excitabilité de la moelle épinière et des centres médullaires. Mais cet alcaloide exerce en outre une action sur les centres nerveux supérieurs qui a été mise en évidence par de nombreuses expériences dont quelques unes sont très convaincantes. C'est ainsi par exemple que l'excitabilité du cortex moteur est très augmentée par application locale de strychnine, que d'autre part l'injection de strychnine localisée à un groupe musculaire bien déterminé entraine non seulement le tétanos localisé mais aussi une modification de l'activité électrique de la zone corticale correspondante.

Dans les expérimentations, l'action préventive anticonvulsivante a été très nette, sur la souris aux doses de 20 mg/kg jusqu'à 80 mg/kg par voie intrapéritonéale.

i - Action sur l'agressivité et la sociabilité :

Au cours des études du comportement effectuées chez le chat, la souris, et le rat, on a noté une meilleure sociabilité des animaux à l'égard de l'homme et dans certains cas, une disparition de l'agressivité.
Le 4306 CB est donc un anxiolytique. Il ne modifie pas cependant l'agressivité instinctive du chat vis-à-vis de la souris.

j - Potentialisation de la narcose au véronal :

Le véronal ou acide diethyl 5,5 barbiturique, injecté à la dose de I50 mg/kg par voie intra-péritonéale, chez la souris n'entraine pas en général

l'endormissement de cet animal.

Le 4306 CB, administré à différentes doses par voie intrapéritonéale quinze minutes après le véronal, potentialise l'effet de ce dernier.

k - Etude neurophysiologique :

1) Etude électro-encéphalographique chez le chat et le lapin curatisés.

Le 4306 CB, exerce une action synchronisante modérée de l'électrogénèse néocorticale, par contre l'électrogènèse rhinencéphalique n'est pas modifiée.

Il exerce une action dépressive sur la substance réticulée mais diminue peu l'excitabilité corticale (excitabilité épileptogène) contrairement à d'autres benzodiazèpines (Diazepane) et aux neuroleptiques.

Il déprime la réaction de la formation réticulée vis-à-vis des afférences périphériques sans modifier sa réactivité propre.

Ses études faites chez le chat et le lapin ont montré que le 4306 CB exercait aussi une action dépressive sur les centres thymorégulateurs du diancéphale : anygdale, hippocampe, hypothalamus postérieur.

Cette action jointe à celle déjà mise en évidence sur le système activateur réticulaire permet d'expliquer le mécanisme d'action anxiolytique exercée par cette substance ainsi que son activité inhibitrice marquée sur les composantes agressives de l'huneur. En effet, les lésions de l'anygdale atténuent l'agressivité intra spécifique chez les rongeurs et chez l'homme.

2) Le 4306 CB inhibe considérablement l'hypertension algique sans modification de l'hypertension adrénalinique, ce qui confirme l'inhibition de la réactivité de la substance réticulée aux afférences périphériques.

3) Action sur la jonction neuro-musculaire

Elle a été étudiée chez le chat et le lapin curarisés :

- Chez le chat : le 4306 CB ne possède aucun antagonisme vis-à-vis du Praxédil.

- Chez le lapin : il antagonise le Flaxédil

- Chez le cobaye : aucune action au niveau de la jonction neuro-musculaire.

2 - Action sur le système cardio-vasculaire et les médiateurs chimiques

Chez le chat et le lapin, les résultats ont été obtenus au cours des expériences d'électroencéphalographie. Chez le chien les études ont porté sur :

. l'électrocardiogramme enregistré en D2, fréquence cardiaque et modification des complexes.

. la pression artérielle enregistrée au manomètre de Ludwig et influence des médiateurs chimiques comme pex. adrénaline, noradrénaline acétylcholine histamine ou de la stimulation nerveuse.

. rythme et amplitude respiratoire.

Chez le chat et le lapin le 4306 CB exerce une action pratiquement négligeable sur la pression artérielle. Chez le chien anesthésié, il n'a pas d'action marquée sur la pression artérielle.
Le rythme cardiaque est toujours modérement ralenti sans que la différence n'ait jamais excédé I5 % du rythme initial.

Chez le cobaye, il entraine un ralentissement du rythme cardiaque sans apparition d'irrégularité, ni modification de l'E.C.G. La pression artérielle est peu modifiée ou légèrement abaissée.

Le 4306 CB ne modifie pas les réponses aux médiateurs chimiques du système neuro-végétatif.

3 - Action sur la respiration

On constate, chez le chien, en anesthésie après administration de 4306 CB, une amélioration du rythme et une diminution de l'amplitude.

4 - Activité antispasmodique sur la fibre musculaire lisse

a - motricité utérine : Le 4306 CB exerce un effet inhibiteur inconstant, agissant tantôt sur l'amplitude des contractions, tantôt sur leur fréquence ou bien sur le tonus de base de l'organe.

b - Action atropinique et papavérinique :

In vitro, le 4306 CB a manifesté sur la musculature lisse de l'intestin du Rat, un faible pouvoir spasmolytique, cinquante fois moins intense que celui de la papavérine.

Dans les mêmes conditions le 4306 CB parait dépourvu d'activité atropinique.

5 - Action photosensibilisatrice éventuelle du 4306 CB

On n'a pu mettre en évidence aucune photo-toxicité ou photosensibilisation.

IV - De l'Expérimentation Animale à l'essai clinique

Les résultats des études expérimentales constituent un tableau général de l'activité pharmacodynamique et toxicologique du produit mais ils ne sont qu'un premier terme de la connaissance du médicament.

Seule l'utilisation clinique permettra de confirmer l'activité du médicament et de sa bonne tolérance. Ainsi, lors de l'établissement du programme et tout au long des essais cliniques, l'objectivité, toujours nécessaire au thérapeute, doit-elle s'exercer avec toute la rigueur de la recherche expérimentale, pour lui permettre de tirer de son étude des conclusions valables, et de se doubler d'une perspicacité toujours en éveil, d'autant plus nécessaire que les conditions habituellement exigées pour une expérimentation scientifique sont difficiles à réaliser, et doivent être dominées par le souci constant d'assurer au malade soumis aux essais, le maximum de sécurité.

Protocole expérimental

Notre étude porte sur l'utilisation du clorazepate dipotassique en association pour des anesthésies générales supérieures à une heure, chez I20 malades.

- 48 femmes
- 72 hommes

Dans cette étude le clorazepate dipotassique a été utilisé à la dose de I00 mg en injection directe dans la tubulure précédant de I0 minutes environ l'injection des autres drogues destinées à l'induction de l'anesthésie générale.

Dans tous les cas, nous avons utilisé le protocole d'anesthésie générale par injection unique initiale sans réinjection secondaire. L'entretien de l'anesthésie est assuré par l'association de $N_2O - O_2$ à 50 pour I00 en ventilation contrôlée sous relaxateur de volume en très légère hyperventilation. En fait, nous avons remplacé I0 mg de Diazépam par I00 mg de clorazepate dans cette technique anesthésiologique bien codifiée, bien qu'il n'existe aucune correspondance d'action entre les doses de ces deux produits.

Les âges de nos I20 malades de cette série s'échelonnent de I6 à 87 ans avec une moyenne de 54 ans.

Les poids varient entre 40 et 95 kg avec une moyenne de 66 kg.

Selon le terrain, nous avons pu dénombrer 63 malades sans tare majeure, mais 43 malades présentent une tare entrainant un risque anesthésique et I4 malades "à haut risque" (plusieurs tares associées).

Ces I20 malades se répartissent de la manière suivante selon le terrain.

- Sans tare majeure ..... 63 cas
- Insuffisance Rénale majeure (urée 1 g) ..... 7 cas
- Cardiaques :
  - . Infarctus du myocarde récent (moins de 1 an) ... 2
  - . Infarctus du myocarde datant de plus un an 3
  - . Plusieurs infarctus 2
  - . Arrêt cardiaque dans les antécédents après infarctus 2
  - . Ischémie 2
  - . Bloc de branche complet 2
  - . Bloc auriculo ventriculaire 1
  - . Bloc de branche et B.A.U. associés 1

. Extra-systoles ventriculaires fréquentes 5

. Insuffisance aortique 1

. Insuffisance ventriculaire gauche 1

. Insuffisance cardiaque globale 1

- Hypertension artérielle :

. non traitée 5

. traitée par x methyl Dopa 3

. traitée par reserpine 2

- Insuffisance respiratoire chronique 4

- Asthme 2

- Diabète 3

- Allergie certaine 8

- Glaucome 1

- Parkinson 1

- Ulcères gastro-duodénaux :

. sans antécédents hémorragiques 7

. avec antécédents hémorragiques 2

- Imprégnation énolique notoire 7

Les interventions chirurgicales subies sont diverses avec une prédominance importante de chirurgie urologique.

Type de Chirurgie	Type d'Intervention	
Urologie	Adenomectomie prostatique par voie trans-vésicale	46
"	Nephro-ureterectomie (2 voies)	I5
"	Nephrectomie	4
	Nephrectomie polaire	3
	Ureterectomie segmentaire	3
	Ureterectomie pour lithiase	7
	Nephrectomie pour lithiase coraliforme .	5
	Pyelotomie pour lithiase	7
	Plastie de jonction pyelo-ureterale bilatérale	5
	Nephro pyelo-ureterolyse	3
	Cure d'incontinence d'urine par Marchal Marchetti	3
	Cystectomie partielle	9
	Reimplantation uretero vésicale pour reflux	4
	Reprise de vessie iléale	2
Chirurgie du cou	Adénome parathyroïdien	1
Chirurgie du Thorax	Péricardotomie	1

La durée des intervention a variée de une heure à 6 h. 30 avec une durée moyenne de 2 h. 30

La perte hémorragique est restée comprise entre I00 et II00 ml avec une moyenne de 900 ml + 250 ml.

L'anesthésie général, 45 minutes, après la prémédication vagolytique habituelle, a été obtenue chez tous les malades par injection unique de l'association suivante :

- clorazepate dipotassique	I00 mg	) mélangés dans la
- Pethidine	I00 mg	)
- Diethazine	250 mg	) même seringue
- Thiopental à 1 %	0,02 à 0,I0 g.	

Tous les malades ont été ventilés en per-opératoire sur intubation oro-trachéale par un relaxateur de volume (RPR) utilisant les paramètres les plus proches de la ventilation habituelle du malade avec une pression moyenne le plus proche possible de zéro.

Le mélange gazeux utilisé pour la ventilation contrôlée per-opératoire a toujours été composé de 50 % de N_2O et 50 % d'O_2.

Dans 24 cas, il a été nécessaire d'adjoindre 0,5 % d'hallotane dans les 20 premières minutes de l'intervention et dans 2 cas après la 3ème heure d'anesthésie, de l'hallotane o 0,5 % a été adjoint par bouffées de 5 minutes.

La curarisation a été obtenue avec :

- Iodure de succinylcholine en perfusion ..... 2 cas
- D. Tubocurarine ..... 4 cas

- Gallamine ..... 26 cas
- Fallyl Nor toxiferine .... 52 cas
- Pancuronium ..... 36 cas

Il n'a jamais été nécessaire d'utiliser des réinjections de drogues narcotiques, neuroleptiques ou analgésiques en per-opératoire chez aucun de ces I20 malades.

Notre étude aportée sur :

- la période per-opératoire
- la période post-opératoire immédiate (I6 premières heures
- la période post-opératoire secondaire (de I6e heure au 4 ou 6e jour)
- la période post-opératoire tardive (après le 4e jour).

A - Période per-opératoire

La surveillance per-opératoire a portée sur les paramètres habituels de toute anesthésie générale.

. Surveillance de la pression artérielle par sphygmo-manomètrie et de la fréquence cardiaque.

. Surveillance de la pression veineuse centrale

. Surveillance du remplissage capillaire

. Surveillance électrocardioscopique permanente

La profondeur du sommeil est jugée sur :

- l'absence de réaction à l'agression chirurgicale

- la pupille : . centrale
  . en myosis
- l'absence de larmoiement.

La curarisation est jugée sur les signes habituels que sont les modifications de la pression d'insufflation, l'apparition de mouvements ventilatoires spontanés ou de secousses diaphragmatiques, la poussée abdominale, due à la récupération du tonus des muscles abdominaux.

La surveillance des paramètres ventilation c'est -à-dire entre l'injection de clorazepate et l'induction de l'anesthésie.

Aucune modification ventilatoire, sous ventilation contrôlée, imputable à l'utilisation du clorazepate n'a été constatée, en particulier aucun broncho-spasme même chez des asthmatiques ou des broncho-emphysémateux connus.

La stabilité cardio-vasculaire per-opératoire a été remarquable. En particulier, nous avons constaté l'absence de chute de la pression artérielle lors de l'induction accompagné parfois d'une légère accélération de la fréquence cardiaque due à la diethazine.

Il n'a été noté aucune apparition de trouble du rythme cardiaque per-opératoire.

La circulation periphérique est toujours restée normale avec un temps de remplissage capillaire court.

La stabilité du sommeil anesthésique nous a paru bonne après les 30 premières minutes. Il semble en effet, que ce laps de temps soit nécessaire pour obtenir une pleine action du clorazepate et nous avons été obligés d'ad-

joindre à l'anesthésie du fluothane à 0,5 % dans les cas ou la période séparant l'induction de l'incision était inférieure à 20 minutes.

Lors de la fin de l'intervention chirurgicale (1 h. à 6 h. 30) la diminution des chiffres de ventilation portant sur le volume courant et la fréquence a permis une reprise rapide de la ventilation spontanée. Il ne semble pas y avoir d'action dépressive ventilatoire avec le clorazepate.

Quelque soit la durée de l'intervention, les chiffres de la spirométrie sont toujours redevenus rapidement identiques ou supérieures aux chiffres pre-opératoires.

Dans I6 cas (I3 pour I00) nous avons observé des retards de réveil de I5 minutes à 1 h. 30.

Il nous ont paru indépendants de la durée de l'intervention, du poids et de l'âge du sujet. L'adjoction parfois intempestive de fluothane peut être à l'origine de quelques uns d'entre eux.

Lors de l'utilisation de clorazepate nous avons éprouvé une certaine difficulté à noter le moment exact du réveil. En effet, ce dernier, même réveillé, reste parfaitement immobile, indifférent et tolère remarquablement bien sa sonde d'intubation trachéale.

Les retards de réveil, s'ils nous ont surpris, ne nous paraissent avoir aucune incidence secondaire à condition toutefois de garder le malade intubé, en ventilation spontanée sous surveillance permanente.

Par ailleurs, il nous a semblé nécessaire, d'envisager les problèmes particuliers de toxicité, d'indication et de posologie qui se posent chez les malades porteurs de néphropathie et surtout chez les insuffisants rénaux.

Sans doute, est-ce en raison du catabolisme et de l'élimination hépatique du produit que nous n'avons pas constaté de modifications de durée d'action entre les malades porteurs d'une insuffisance rénale et les autres malades.

Bien que ce produit soit un sel de potassium, nous n'avons constaté aucune action sur la Kaliémie. Il est vrai que la quantité d'ion K + apportée est négligeable.

Sur le plan de la toxicité rénale éventuelle nous n'avons enregistré aucune modification de la créatininémie, ni de la clearance à la créatinine, avant et après l'injection de clorazepate aussi bien chez le malade porteur d'insuffisance rénale que chez les autres malades.

Il semble donc que d'une part l'insuffisance rénale entraine peu de modifications à l'action du clorazepate et que celui-ci ne possède pas de toxicité rénale.

Parmi les incidents, il peut être noté lors de l'injection de clorazepate:

- une douleur sur letrajet veineux ..... 5 cas
- une éruption erythémateuse prédominant au thorax et au cou ..... 3 cas

Aucun accident notable n'a été constaté. En per-opératoire, le clorazepate di-potassique injecté à la dose de 100 mg au début d'une anesthésie générale, nous a paru après un délai de 30 minutes, potentialiser l'action des analgesiques et des neuroleptiques améliorant ainsi d'une façon notable la stabilité de l'anesthésie générale.

Ce médicament trouve ainsi une place dans la technique anesthésiologi - que par injection unique initiale chez de nombreux malades y compris les insuffisants rénaux.

B - Période post-opératoire immédiate

Cette période correspond aux I6 ou 24 premières heures post-opératoires, c'est-à-dire le temps que passe habituellement le malade en salle de réanimation après une intervention de moyenne importance.

Durant cette période, nous nous sommes attachés d'une part à la surveillance des paramètres ventilatoires et circulatoires habituels :

- fréquence) ventilatoire
- amplitude)
- fréquence cardiaque
- pression artérielle et veineuse
- surveillance électrocardioscopique permanente

D'autre part :

- l'évaluation du degré d'indifférence des malades
- de la somnolence.

Nous avons noté en outre la nécessité d'antalgique post-opératoire.

Sur les I20 malades, nous n'avons remarqué aucune anomalie ventilatoire ou cardio-vasculaire pouvant être rattaché à l'utilisation du clorazepate.

Le nombre de vomissements a été faible puisque un seul malade a vomit durant cette période post-opératoire immédiate. Cependant dix malades ont eu quelques nausées.

Le degré de désintéressement du milieu ambiant et de l'intervention chirurgicale nous a paru excellent dans I04 cas.

Aucune question, aucune plainte, impression d'indifférence totale.

Le personnel surveillant ces malades a été frappé par le fait que tous ont dormi la nuit qui suivait leur intervention.

La potentialisation des antalgiques utilisés en per-opératoire a été importante puisque dans un grand nombre de cas, ces malades ne se plaignent pas pendant les I6 heures post-opératoires, bien qu'ils soient parfaitement conscients. Ceci nous a amené à diminuer la quantité des antalgiques utilisés en post-opératoire.

Sur I20 malades opérés, la quantité d'antalgique administrée dans les 24 premières heures suivant l'intervention selon le nombre de malade est la suivante :

- Aucun antalgique ..... 48 malades
- Tiemonium à la noramidopyrine (1 ampoule) ..... 32 malades
- Pentazocine I5 mg (I/2 ampoule) ..... 26 malades
- 1 Ampoule de Tiemonium à la noramidopyrine avec I5 mg de pentazocine ..... I4 malades

Au total, si on tient compte du fait que les antalgiques ont été administrés dès que les malades se sont plaints, ceci représente une quantité minime, d'antalgique post-opératoire.

Un autre point intéressant, nous a été fournis par l'interrogatoire des malades le lendemain de leur intervention :

- 32 (26 %) d'entre eux avaient l'impression de ne pas avoir été opéré et demandaient quand l'intervention aurait lieu.

- 72 malades (60 %) se désintéressaient totalement du milieu ambiant en salle de réanimation et en particulier, restaient parfaitement indifférents à l'idée du premier lever et des premiers pas I2 à 24 heures après l'intervention.

- I6 malades seulement accusaient une anxiété modérée et se plaignaient d'une douleur au niveau de la plaie.

Ces éléments : - d'analgésie prolongée,
- d'indifférence
- d'amnésie

dans les 24 premières heures post-opératoires, nous paraissent l'apport fondamental de l'utilisation du clorazepate di-potassique pour l'anesthésie générale dans le cadre de prévention de la réaction post-opératoire, post-agressive au niveau des modifications psycho-motrices et psycho-somatiques engendrées par la douleur et l'angoisse.

Enfin aucune modification du comportement n'a été enregistré chez les malades manifestement éthyliques durant cette période.

C - Période post-opératoire secondaire

Elle correspond aux quatre jours post-opératoire qui suivent le passage du malade de la réanimation vers un secteur tiède de surveillance post-opératoire. Cette période est parfois marquée par les difficultés de la reprise du transit et l'apparition éventuelle de saignement digestif d'origine gastro-duodénal lié au stress.

Les reprises du transit dans ce type d'anesthésie ont toujours eu lieu entre la I2e et la 36e heure avec une moyenne de 24 heures, la première selle suivant les premiers gaz de quelques heures (24 heures maximum habituellement).

Sur les I20 malades, bien qu'il existe des ulcéreux connus, ayant déjà saigné, nous n'avons observé aucune hémorragie digestive pouvant faire suspecter un retentissement psycho-somatique sur la sphère digestive de l'agression chirurgicale et ceci même à une période où ce phénomène a été observé dans le service avec d'autres types d'anesthésie pour des malades comparables.

Par contre, il est nécessaire de signaler trois incidents à type d'alternance de somnolence profonde et de dellaire qui se sont prolongé pendant 48 heures dans 2 cas et pendant 72 heures dans le 3e cas.

Il s'agissait de trois malades dont l'imprégnation éthylique était certaine.

Le rôle du clorazepate chez l'ethylique est ici difficile à discuter.

Il semble que l'apaisement des craintes, de l'angoisse s'accompagnent d'une diminution des préoccupations fixées sur tel ou tel symptôme physique et d'une amélioration du sommeil permette une normalisation relative de l'humeur, de l'instabilité motrice et caractérielle de l'ethylique sans toutefois faire disparaitre totalement la sensibilité émotionnelle ni l'apparition de certains épisodes délirants sans agressivité.

Dans quelle mesure, chez ces malades l'utilisation du clorazepate peut être une prévention des épisodes délirants aigu type délirium tremens ? Notre expérience est insuffisante pour y répondre.

D - Période post-opératoire tardive

Elle commence après le départ de secteur tiède de surveillance post-opératoire (du 4e ou 6e jour).

Tous les malades opérés n'ont pas gardés de souvenir désagréable de la période post-opératoire précoce et secondaire et ont été eux-mêmes frappés de leur indifférence qui semble avoir marqué cette période.

Certains malades (22 %) ne conservent aucun souvenir de la période opératoire et post-opératoire immédiate.

Enfin parmi les malades endormis et opérés plusieurs fois dans le service avec des techniques anesthésiologiques différentes et revus en consultation, par la suite, tous ont préférés ce mode d'anesthésie aux précédents quelqu'ils soient.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'action d'un nouveau anxiolytique issu de la famille des benzodiazepines, le clorazépate dipotassique ou 4306 CB ou Tranxène, en anesthésiologie pour des interventions de longue durée.

Notre étude a porté sur I20 malades :

48 femmes

72 hommes

L' âge de nos malades s'échelonne de I6 à 87 ans avec une moyenne de 54 ans.

Selon le terrain, nous avons pu dénombrer 63 malades sans tare majeure, mais 43 malades présentent une tare entrainant un risque anesthésique, et I4 malades à haut risque (plusieurs tares associées).

Les interventions chirurgicales subies, sont diverses avec une grande prédominance de chirurgie urologique :

Hernie inguinale

Adénome parathyroïdien

Adenomectomie

Nephrectomie

Ureterotomie

Cystectomie partielle etc.

Son utilisation en association lors de l'induction d'une anesthésie générale par injection unique initiale, nous parait intéressante non seulement par la potentialisation des drogues utilisées en per-opératoire mais surtout par la prolongation de ses effets anxiolytiques et anti-convulsivants dans la période post-opératoire.

Nous pouvons classer les résultats de nos observations de la manière suivante.

1) L'effet anesthésique :

L'injection du produit n'amène aucune narcose.

L'anesthésie n'est acquise que par adjonction d'analgésiques et de narcotiques leurs effets sont POTENTIALISES par le clorazépate dipotassique.

2) L'effet cardio-vasculaire :

Nous n'avons pas noté de chute tensionnelle chez nos malades.

Les variations de la diastolique ou de la systolique n'ont jamais dépassées deux cm de Hg.

La fréquence des pulsations cardiaques sont légèrement diminuées, du fait de l'action calmante du produit, donnant après adjonction des drogues anesthésiques et analgésiques, une preuve de la bonne anesthésie qui atteint le stade chirurgical.

Cette stabilité cardio-vasculaire nous est apparue supérieure à tout ce que nous avons pu observer avec les autres neuroleptiques.

3) L'effet ventilatoire :

Le clorazépate dipotassique respecte la fréquence et l'amplitude ventilatoire.

Aucune phase d'hyperventilation suivie ou non d'apnée, n'a été observée même avec des doses de 100 mg injectées directement par voie intra-veineuse.

Après injection de dextromoramide ou de phénopéridine, la bradypnée n'a pas été plus importante, ou de plus longue durée, du fait de l'injection préalable de clorazépate dipotassique.

4) Le réveil :

Le réveil est obtenu en fin d'intervention sur la table d'opération à condition de n'avoir pas pratiqué de nouvelles injections trop tardives.

Le tranxène ou 4306 CB n'a aucun effet hypnotique.

Les malades ayant reçu ce produit, sont calmes mais totalement conscients.

Certains ont pu supporter une canule de Guedel dans leur bouche sans présenter de difficulté.

En effet si l'effet hypnotique est nul lors de l'injection, à la fin de l'anesthésie, tous les malades ont présenté après le retour dans leur lit un sommeil physiologique de 3 ou 4 heures.

La moindre stimulation permet de les réveiller et d'obtenir des réponses appropriées aux questions posées.

Quelques minutes après ils reprennent leur sommeil.

Cet effet a d'ailleurs frappé nos infirmières qui ont remarqué le calme de ces opérés.

Rarement, ils ont ressenti le besoin d'un calmant, peu ont eu des douleurs post-opératoires.

On peut donc en conclure que :

a) Le clorazépate dipotassique ou 4306 CB ou Tranxène en anesthésiologie générale combinée supérieure à une heure de durée, nous paraît comme un produit digne d'intérêt et très bien toléré.

b) S'il n'a pas d'effet hypnotique, il s'avère cependant un très bon potentialisateur des drogues anesthésiques et analgésiques se situant entre les neuroleptiques majeurs et les neuroleptiques mineurs.

c)Mais surtout sa toxicité est très faible et son action secondaire tant au point de vue cardio-vasculaire que ventilatoire, peut être qualifié de nulle, ce qui est extrêmement intéressant.

d) Par ailleurs, dans la période post-opératoire, le clorazépate dipotassique ou 4306 CB ou Tranxène, apporte un confort, un calme, et une ataraxie qui sont très appréciables.

VU, le Président de Thèse,

M. le Professeur FREZAL

VU, le Doyen,

M. le Professeur JEROME

VU et permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie,

M. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- BOURJALA (M.P.) I970 -
Expérimentation clinique d'un nouveau tranquillisant injectable : le 4306 CB
Bordeaux Médical n° 3 - 84I - 848.

- CARA (M.) POISVERT (M;) DEBRAS (C.) LOUVILLE (Y.) VIGREUX (C.) - I969
A propos de modalité anesthésiologique chez 500 sujets âgés de plus de 65 ans.
Annales d'Anesthésiologie Française I0, 3, 363 - 366

- DEBRAS - LOUVILLE - I970

Anesthésie prolongée par propanidide en association. Symposium, place de l'epontol en anesthésiologie.
Paris I0 Avril I970 in vol. special congres. Theraplix editeur I54-I62

- DEFER - BILLARD - GRASSER - FIACK - I968 -
Utilisation clinique du clorazépate en particulier dans le traitement des psychoses alcooliques aigues.
Annales Medico-psychologiques 11, 5, 742, 746.

- DE REN - MEYER - SIMON - I969 -
Utilisation du clorazépate dipotassique (préparation 4306 CB) en endoscopie bronchique (à propos de 250 observations)
Revue de tuberculose et de pneumologie XXXIII, 7, I023, I026.

- DURANT - BEC - ADER -
Etude clinique du Tranxène dans un Service de nephrologie -
Gazette médicale de France 79, 9, I387, I382

- GONTALLIER - I97I -
Contribution à l'étude d'un mode d'anesthésie générale par injection unique initiale

- GRANDMONTAGNE - DUPONT - DUROU - I969 -
La place du clorazépate dipotassique dans le traitement de l'anxiété et de l'alcoolisme
Gazette Médicale de France, I8, 1, 3

- MILETTO - I969 -
Quatre expériences du clorazépate dipotassique -
Annales Medico-psychologiques 1, 3, 468, 473

- LOUVILLE - DEBRA - I970 -
Association pharmacologique permettant de prolonger l'action du propanidide - Symposium : place de l'epondol en anesthésiologie -
Paris IO Avril I970 : in vol. Special Congrès Theraplix Editeur.

- VIGREUX - I968 -
Contribution à l'étude des modalités anesthésiologiques chez le vieillard

- GLAEYS -
Utilisation du clorazépate en anesthésiologie

- DUCHATELLE -
Essai clinique du 4306 CB en neuro-chirurgie et neuro-radiologie.

- ERGAND -
Contribution à l'étude du clorazépate dipotassique son utilisation par voie parentérale en anesthésiologie
Thèse Med. Tours I6 Juin I97I

- ERGAND - LAGABRIEUE - WINCKLER -
Utilisation du clorazépate dipotassique par voie parentérale en anesthésiologie.
Cah. Anesthésiol.

- RAVEUX - BRIOT -
Etude du comportement du clorazépate dipotassique en solution chim. [illegible] thérap. (303), I969.

-:-:-:-:-:-:-:-:-